

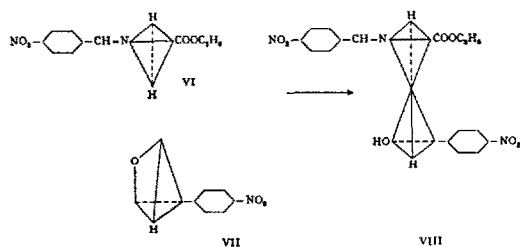
The N-dichloroacetyl derivative IV, acetylated with acetic anhydride in pyridine, gave the crystalline erythro N-dichloroacetyl-O-acetyl- β -p-nitrophenylserine ethyl ester (V) melting at 86–87° (from anhydrous ethanol) (found: Cl, 16.68; $C_{15}H_{16}O_7N_2Cl_2$ requires Cl, 17.41%).

All the above described substances gave a melting point depression when mixed with the corresponding compounds prepared from the threo- β -p-nitrophenylserine ethyl ester obtained by nitration of ERLÉNMEYER'S β -phenylserine ethyl ester. The para position of the nitro group was determined by alkaline permanganate oxidation to p-nitrobenzoic acid.

The Table page 226 clearly indicates the differences in melting point of the compounds of the erythro and threo series.

As a further proof of the erythro configuration of DALGLIESH'S β -p-nitrophenylserine, we compared the erythro N,O-diacetyl- β -p-nitrophenylserine ethyl ester (III) with an authentic specimen (m.p. 134–136°) synthesized by nitration of the erythro N,O-diacetyl- β -phenylserine ethyl ester prepared following ELPHINOFF-FELKIN and FELKIN procedure¹: the mixed melting point was undepressed.

In conclusion, the condensation between p-nitrobenzaldehyde (VII) and N-p-nitrobenzylidene-glycine ethyl ester (VI) gives the erythro² and not the threo configuration as in the case of benzaldehyde.



This fact may perhaps be explained by assuming that during the condensation the two p-nitrophenyl groups repel one another: this causes a trans-orientation of the p-nitrophenyl groups and therefore an erythro configuration in the resulting N-p-nitrobenzylidene- β -p-nitrophenylserine ethyl ester (VIII).

C. G. ALBERTI, B. CAMERINO, and A. VERCELLONE

Research Laboratory, Division of Chemistry, Farmitalia S.A., Milano, January 30, 1952.

Riassunto

Viene dimostrato che la β -p-nitrofenilserina ottenuta per condensazione tra l'etilestere della glicina e la p-nitrobenzaldeide in soluzione eterea in presenza di sodio (DALGLIESH) oppure in soluzione alcoolica da soli (BERGMANN) al contrario della β -fenilserina di ERLÉNMEYER, possiede la configurazione eritro.

Vengono discussi i motivi di questa diversa configurazione³.

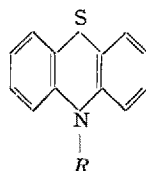
¹ I. ELPHINOFF-FELKIN and H. FELKIN, C. r. Acad. Sci., Paris 232, 241 (1951).

² D. BILLET, C. r. Acad. Sci., Paris 231, 293 (1950); 230, 1358 (1950), already doubted DALGLIESH'S β -p-nitrophenylserine was the diastereoisomer of that prepared by nitrating ERLÉNMEYER'S β -phenylserine.

³ ADDED in PROOF. – Since this note was submitted, we took cognizance from the paper of G. W. MOERSH *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 74, 565 (1952) on the same subject, of the results of M. KOPP *et al.*, C. r. Acad. Science, Paris 233, 527 (1951), and D. MOLHO and L. MOLHO-LACROIX, *ibid.* 233, 1067 (1951), in accordance with ours.

Sintesi di derivati dialchilamminoalchilici dell'o-amminodifenilsolfuro in rapporto ad omologhi della serie della fenotiazina

La sintesi di una serie di derivati N-sostituiti della fenotiazina¹ ha dato un contributo notevole a due campi della farmacologia. Il 3277 R.P. (III, Phenergan, Promethazin) ed il 3015 R.P. (I) si sono inseriti tra i più potenti antiistaminici², mentre che il 2987 R.P. (II, Diparcol) ed il 3356 R.P. (IV, Parsidol, Lysivane) hanno trovato un interesse particolare nella terapia del morbo di Parkinson³.



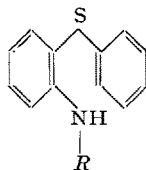
R: $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (I)

$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (II)

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$ (III)

$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ (IV)

Le nostre ricerche su sostanze cardiotosiche⁴ della serie dei difenilsolfoni ci hanno indotto ad ideare un tipo di composti derivati dell'o-amminodifenilsolfuro, di struttura talmente vicina a questi derivati della fenotiazina da promettere somiglianze anche nel comportamento farmacologico. Questa speculazione fu appoggiata dal paragone del modello molecolare di un rappresentante della serie fenotiazinica con quello del corrispondente derivato dell'o-amminodifenilsolfuro, che non escludeva una simile disposizione nello spazio, sebbene l'apertura del legame C–N crei nuove possibilità di rotazione.



R	Kp	F	F picrolonato	
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1,2 mm 160–162°		171°	(V)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,43 mm 160–161°		138–139°	(VI)
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1,2 mm 177–180°		152°	(VII)
$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	1,2 mm 188–189°	64–66°	152°	(VIII)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	1,3 mm 172–173°		163–164°	(IX)
$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	0,7 mm 185–186°		119°	(X)

Sono stato sintetizzati i prodotti V–X. Di questi è noto soltanto VI, descritto della I. G. Farbenindustrie⁵

¹ H. GILMAN e D. A. SHIRLEY, J. Amer. Chem. Soc. 66, 888 (1944). – Brit. P. 608 208, Société des Usines Rhône-Poulenc in Chemical Abstracts 43, 2647 (1949). – P. CHARPENTIER, C. r. Acad. Sci. Paris 225, 306 (1947).

² B. N. HALPERN e coll., C. r. Soc. Biol. 140, 361, 363 (1946); 141, 1125 (1947). – P. VIAUD, Prod. pharm. 2, 53 (1947).

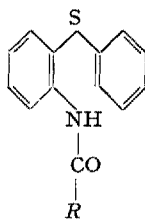
³ J. SIGWALD, D. BOVET e G. DUMONT, Rev. Neurol. 78, 11 (1946). – C. HEYMANS e coll., Arch. int. pharmacodyn. 79, 123, 185, 466 (1949).

⁴ E. KNÜSLI, Gazz. chim. ital. 79, 621 (1949); 80, 522 (1950); Rendiconti Ist. Sup. Sanità Roma 14, 717 (1951).

⁵ DRP. 550 327 (1930) in C. 32, II, 1655.

tra una serie di composti ad attività anestetica ed antiamebica.

Un metodo di preparazione di derivati dialchilamminoalchilici già da noi descritto altrove¹ ha avuto il vantaggio di fornire intermedi di interesse farmacologico. I prodotti V–X sono stato ottenuti per i derivati dialchilamminoacilici XI–XVI successivamente ridotti con idruro di litio-alluminio. I corrispondenti composti dialchilamminoacilici della fenotiazina sono infatti secondo DAHLBOM e EKSTRAND² dotati di attività antiistaminica ed antinicotinica. Gli stessi autori, trattando i derivati dialchilamminoacilici della fenotiazina con idruro di litio-alluminio nell'intento di ridurli ai dialchilamminoalchilici, hanno osservato scissione in fenotiazina ed il corrispondente amminoalcol.



R	Kp	F	F picrolonato
–CH ₂ N(CH ₃) ₂		70,5°	(XI)
–CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂		62°	(XII)
–CH ₂ N(CH ₃) ₂		71–72°	(XIII)
–CH ₂ N(CH ₃) ₂			
–CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂	0,7 mm	179–180°	154° (XIV)
–CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂			
–CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	0,5 mm	183–184°	182° (XV)
–CH ₂ CH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂			140–142° (XVI)

Salvo questa scissione la riduzione degli o-acilammino-difenilsolfuri con idruro di litio-alluminio non escludeva senz'altro una chiusura al sistema fenotiazinico, essendo descritto un esempio di ciclizzazione di tipo relativamente vicino³. A titolo informativo è stato ripreparato VI per condensazione dell'o-aminodifenilsolfuro col cloruro di dietilamminoetile. Intanto il paragone dei picrolonati dimostrò che le due vie di sintesi conducono a sostanze identiche tra di loro e differenti a un campione autentico di Diparcol (II).

Prove preliminari da noi eseguite hanno rivelato scarse proprietà antiistaminiche. L'attenuazione dell'attività antiistaminica può essere data dalla presenza di un gruppo amminico secondario, fenomeno osservato anche in altre serie antiistaminiche. Per altro si può anche pensare che la variazione di attività sia da attribuire all'apertura dell'anello per se. Infatti è già stato osservato in altri casi un aumento dell'attività antiistaminica a seguito di chiusura di sistemi biciclici a composti triciclici⁴.

Per quanto riguarda la possibile appartenenza al gruppo delle sostanze anti-parkinsoniane, le prove sono stato eseguite nel coniglio secondo la tecnica proposta da BOVER e LONGO⁵. È stato trovato che l'attività dei derivati della fenotiazina viene conservata quasi completamente. I cloridrati di VIII [o-(beta-dietilammino-

propilammino)-difenilsolfuro] e XIII [o-(beta-dimetilamminopropionilammido)difenilsolfuro] hanno dimostrato sui tremori provocati dalla nicotina un antagonismo dello stesso ordine di grandezza di quello presentato dal Diparcol (II).

Si ringrazia l'Istituto Superiore di Sanità Roma e la Stiftung für Stipendien auf dem Gebiete der Chemie di aver reso possibile l'esecuzione di questo lavoro.

E. KNÜSLI¹

Istituto superiore di Sanità, Laboratorio di Chimica terapeutica, Roma, 30 gennaio 1952.

Zusammenfassung

Bei der Synthese kardiotoxischer Abkömmlinge von Aminodiphenylsulfonen fiel die Aufmerksamkeit auf Dialkylaminoalkylderivate des o-Aminodiphenylsulfids, die in enger struktureller Beziehung zu den Antihistaminika und Antiparkinsonsubstanzen der Phenothiazinserie zu stehen schienen.

Die o-(Dialkylaminoalkylamino)-diphenylsulfide wurden durch Kondensation von Diäthylaminoäthylchlorid mit o-Aminodiphenylsulfid oder durch LiAlH₄-Reduktion der entsprechenden und homologer Dialkylaminoacylverbindungen, die sich ebenfalls als pharmakologisch interessant erwiesen, hergestellt.

Die ersten pharmakologischen Versuche zeigten, dass in den Verbindungen der Nikotinantagonismus der Phenothiazinderivate erhalten bleibt, während die Antihistaminwirkung annulliert ist. Die Chlorhydrate des o-(β-Diäthylaminopropylamino)-diphenylsulfids (VIII) und des o-(β-Dimethylaminopropionylamido)-diphenylsulfids (XIII) wiesen beim Kaninchen zu dem von Nikotin hervorgerufenen Tremor einen Antagonismus auf, der grössenordnungsweise dem des Diparcols (II) entspricht.

¹ Indirizzo attuale: J. R. Geigy AG., Basilea (Svizzera).

Les transformations des nucléoïdes de *Escherichia coli* provoquées par les rayons ultra-violets¹

L'irradiation des cellules bactériennes par l'ultra-violet est d'un intérêt tout particulier depuis les travaux de LWOFF et coll². Ces auteurs ont trouvé que ce rayonnement induit efficacement la production de bactériophages chez certaines souches lysogènes.

Au cours de nos travaux sur *Escherichia coli* K₁₂, souche lysogène bien connue³, nous avons observé une transformation caractéristique des nucléoïdes secondaire à l'irradiation par les ultra-violet. Nous avons utilisé une méthode précédemment décrite⁴, qui permet, au microscope électronique, une mise en évidence facile des structures internes.

Avant l'irradiation, les nucléoïdes sont dans un stade intermédiaire entre la forme primaire végétative et celle de repos⁴ (fig. 1). Après l'irradiation apparaît un nombre

¹ Ce travail a été effectué grâce à une subvention de la fondation Fritz Hoffmann-La Roche pour l'expansion en Suisse du travail scientifique exécuté par équipe.

² A. LWOFF, L. SIMINOWITCH et N. KJELDGAARD, Ann. Inst. Pasteur 79, 815 (1950).

³ J. J. WEIGLE et M. DELBRÜCK, J. Bact. 62, 301 (1951).

⁴ E. KELLENBERGER, Exper. 8, 99 (1952).

¹ E. KNÜSLI, Gazz. chim. ital. 80, 522 (1950).

² R. DAHLBOM e T. EKSTRAND, Acta chem. Scand. 5, 102 (1951).

³ P. L. JULIAN e A. MAGNANI, J. Amer. Chem. Soc. 71, 3207 (1949).

⁴ J. MILLS, E. ROHRMANN, W. G. DINWIDDIE e H. M. LEE, Arch. int. pharmacodyn. 80, 119 (1949).

⁵ D. BOVER e V. G. LONGO, J. Pharmacol. Exptl. Ther. 102, 22 (1951).